132.568 vol 31 , 9

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

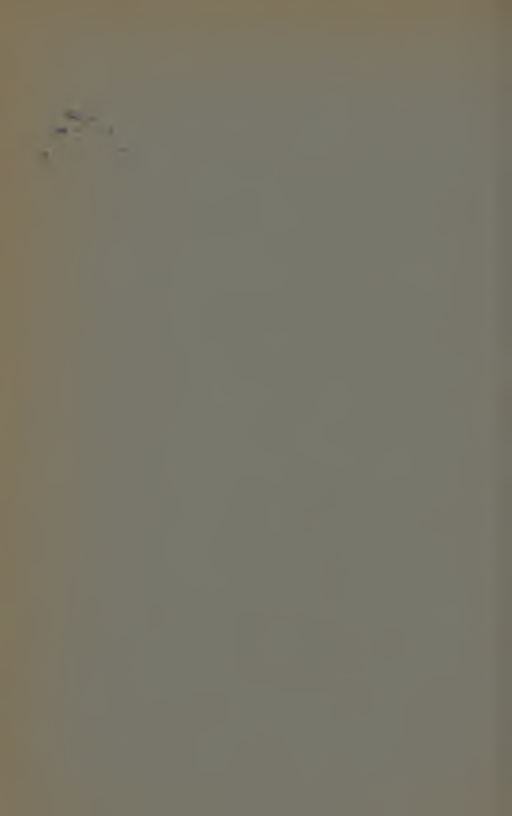
DE

MARC KLEIN

ASSISTANT A L'INSTITUT D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1936





TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

Marc KLEIN

ASSISTANT A L'INSTITUT D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1936



TITRES ET FONCTIONS UNIVERSITAIRES

TITRES UNIVERSITAIRES :

Licence ès Sciences :		
Physiologie générale	1927	Strasbourg
Botanique générale	1928	id.
Biologie générale	1929	id.
Doctorat en médecine	1934	Strasbourg

ENSEIGNEMENT :

Cours d'histologie pour les étudiants en chirurgie dentaire depuis 1931.

Conférences d'histologie préparatoires au concours d'entrée à l'Ecole du Service de Santé de l'Armée, depuis 1930.

Conférences d'histologie aux étudiants de l'Institut d'Education physique, 1931 à 1935.

Conférences préparatoires aux travaux pratiques d'histologie pour les étudiants en médecine, depuis 1929.

Travaux pratiques d'histologie depuis 1926.

FONCTIONS PUBLIQUES :

Moniteur d'histologie	1926
Préparateur délégué	1926–1929
Assistant-stagiaire	1929–1930
Assistant titulaire à l'Institut d'Histologie de la Faculté de Strasbourg depuis	1930

BOURSES DE RECHERCHES :

Boursier de recherches de la Caisse Nationale des Sciences depuis 1932.

Boursier de la Fondation Rockefeller, voyage à l'étranger, stage au National Institute for Medical Research, Londres, 1935.

RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES :

Lauréat de l'Institut, Académie des Sciences, Prix Bellion, 1935.

FORMATION SCIENTIFIQUE

J'ai entrepris mes études de médecine avec l'intention de travailler dans un laboratoire de recherches biologiques. J'ai été orienté vers l'histologie par l'enseignement que j'ai reçu de mes maîtres, les professeurs Bouin et Aron.

Je suis entré au laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg dès ma première année d'études, en 1925. Mon maître, M. le professeur Bouin, m'accueillit d'abord comme travailleur libre et m'associa dès le début au travail du laboratoire. Je fus nommé moniteur d'histologie en janvier 1926 et j'ai participé depuis lors sans interruption à l'enseignement des travaux pratiques d'histologie, d'abord comme moniteur, puis comme préparateur stagiaire, depuis 1930 comme assistant titulaire.

Comme je désirais m'orienter vers la carrière de biologiste, je n'ai pas concouru pour les titres hospitaliers. En même temps que je poursuivais mes études de médecine, j'ai fréquenté les cours et les travaux pratiques à la Faculté des Sciences et j'ai complété ainsi l'enseignement scientifique que j'ai reçu à la Faculté de Médecine.

J'ai été nommé boursier de recherches à la Caisse Nationale des Sciences en 1932; les moyens matériels procurés par la Caisse m'ont permis de me consacrer entièrement au travail de recherche et d'enseignement sans exercer la pratique médicale.

J'ai obtenu, en 1935, de la Fondation Rockefeller, une bourse de voyage à l'étranger. Cette bourse m'a permis de faire un séjour de six mois à Londres. J'y ai travaillé au National Institute for Medical Research dans le département consacré aux études sur les hormones et dirigé par M. A. S. Parkes. J'ai fréquenté, en outre, d'autres laboratoires d'enseignement et de recherches; j'ai assisté à des cours et des travaux pratiques dans divers instituts, afin de me rendre compte comment sont organisés, en Angleterre, l'enseignement et l'investigation scientifique.

LISTE CHRONOLOGIQUE

DES

PUBLICATIONS

---

1. — Est-il possible de provoquer le rut par l'hyperhémie expérimentale du tractus génital?
   C. R. de la Soc. de Biol., 1927, t. 97, p. 296.

2. — Le mécanisme d'action de l'hormone ovarienne se réduit-il à une simple hyperhémie?
   C. R. de la Soc. de Biol., 1927, t. 97, p. 299.

3. — Réactions de l'ovaire à des injections de placenta.
   C. R. de la Soc. de Biol., 1929, t. 102, p. 1068.

4. — La substance du placenta qui est active sur l'ovaire est-elle une hormone préhypophysaire?
   C. R. de la Soc. de Biol., 1929, t. 102, p. 1070.

5. — Sur une différenciation de cellules tactiles dans le moignon d'amputation d'un nerf du bec de Canard.
   C. R. de la Soc. de Biol., 1930, t. 103, p. 162.

6. — Sur la présence dans l'urine humaine d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait préhypophysaire, et sur l'interprétation de la réaction de diagnostic de la grossesse (en collaboration avec M. Aron).
   C. R. de la Soc. de Biol., 1930, t. 103, p. 702.

7. — Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la Femme enceinte (en collaboration avec M. Aron).
   Bulletin de la Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie, 1931, p. 310.

8. — Effets d'injections d'une substance active extraite de corps jaunes sur le tractus génital de femelles castrées et non castrées.
   C. R. de la Soc. de Biol., 1931, t. 107, p. 1018.

9. — Contribution à l'étude des corpuscules de Grandry: sur la signification morphologique des cellules satellites.
C. R. de la Soc. de Biol., 1931, t. 108, p. 1220.

10. — Sur le remaniement de la muqueuse utérine chez la Lapine à la fin de la grossesse. Comparaison avec l'involution de la même muqueuse à la fin de la pseudo-grossesse.
C. R. de la Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 934.

11. — Effets de la castration et de la destruction des corps jaunes au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la Lapine.
C. R. de la Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 932.

12. — Les corpuscules tactiles. Problèmes morphologiques et physiologiques.
Bulletin d'Histologie appliquée, 1932, t. 9, p. 113-138, 7 fig.

13. — Contribution à l'étude des cellules des corpuscules de Grandry. Sur la différenciation d'éléments tactiles dans le névrome d'amputation des nerfs du bec de Canard.
Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie, 1932, t. 14, p. 263-300, 13 figures.

14. — Sur les relations entre l'utérus gravide et le corps jaune au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la Lapine.
C. R. de la Soc. de Biol., 1933, t. 112, p. 819.

15. — Sur la sensibilité du muscle utérin à l'hormone post-hypophysaire chez la Lapine. Ses variations au cours du cycle ovarien et au cours de la grossesse (en collaboration avec Mme L. Klein).
C. R. de la Soc. de Biol., 1933, t. 112, p. 821, 4 figures.

16. — Sur la greffe des nerfs cutanés et sur les facteurs déterminant la différenciation de cellules tactiles.
C. R. de la Soc. de Biol., 1933, t. 112, p. 1105.

17. — Sur l'ablation des embryons chez la Lapine gravide et sur les facteurs qui déterminent le maintien du corps jaune pendant la deuxième partie de la grossesse.
C. R. de la Soc. de Biol., 1933, t. 113, p. 441.

18. — L'action de l'hormone du corps jaune sur la muqueuse utérine et sur le muscle utérin de la Lapine est une action spécifique (en collaboration avec Mme L. Klein).
C. R. de la Soc. de Biol., 1933, t. 114, p. 1044.

19. — La muqueuse utérine de la Lapine. Contribution à l'histophysiologie des muqueuses.
Bulletin d'Histologie appliquée, 1933, t. 10, p. 327-354, 9 fig.

20. — Le corps jaune de grossesse. Recherches histologiques et physiologiques.
Thèse de Doctorat en médecine, Strasbourg, 1934,
Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie, 1934, t. 18, p. 1-143, 35 figures.
(Couronné par l'Académie des Sciences, prix Bellion, 1935.)

21. — Recherches sur la mucification de l'épithélium vaginal au cours de la grossesse chez la Rate.
C. R. de la Soc. de Biol., 1935, t. 119, p. 577.

22. — Sur le rôle du placenta dans l'arrêt du cycle ovarien au cours de la grossesse.
C. R. de la Soc. de Biol., 1935, t. 119, p. 579.

23. — Sur la cicatrisation des nerfs cutanés et sur les facteurs de différenciation des éléments terminaux tactiles chez le Canard.
Bulletin de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie, année 1935, p. 1135-1151, 12 figures.

24. — Recherches sur le rôle du placenta dans l'arrêt des manifestations du cycle ovarien au cours de la grossesse.
Archives d'Anatomie microscopique, 1935, t. 31, p. 397-416, 10 figures.

25. — *Histoire des origines de la Théorie cellulaire.*
Un volume in-8°, 72 pages, Hermann et Cie, éd., Paris, 1936.

26. — Appearence of sensitivity to progesterone in the endometrium of the rabbit's uterus.
Communication à la Physiological Society, Londres, réunion du 15 février 1936.

27. — Progesterone-like activity of certain male hormone compounds (en collaboration avec A. S. Parkes).
Communication à la Biochemical Society, Londres, mars 1936;
Chemistry and Industry, vol. 55, p. 236.

Mes publications ont trait à trois catégories de recherches :

A. — Histophysiologie de l'appareil génital femelle.

B. — Système nerveux périphérique (corpuscules tactiles).

C. — Histoire de la Biologie.

C'est en suivant cet ordre que je vais en donner un résumé analytique.

RÉSUMÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX

A. HISTOPHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMELLE.

I. — Orientation générale des recherches.

Mes recherches sur le tractus génital femelle des Mammifères se proposent comme but essentiel l'étude de la physiologie de la grossesse.

Un des problèmes les plus obscurs de la physiologie ovarienne est celui du rôle joué par le corps jaune pendant la gestation. Si l'on est parvenu à l'heure actuelle à une conception satisfaisante au sujet de la physiologie ovarienne en dehors de l'état de grossesse, si l'on semble bien connaître la fonction du corps jaune dans le cycle ovarien et dans les phénomènes préparatoires à la gravidité, le rôle du corps jaune après l'insertion de l'œuf demeure toujours extrêmement discuté. Les résultats varient selon les espèces sur lesquelles ont porté les études et même pour une espèce donnée, les auteurs ne sont pas d'accord sur la part qu'il convient d'attribuer à la sécrétion interne du corps jaune dans le contrôle hormonique de la gravidité. Quelle est la durée de son action ? Agit-il seul ? Est-il suppléé par d'autres organes endocrines pour mener la grossesse à bonne fin ? C'est à la solution de ces problèmes que mes recherches ont été consacrées.

Lorsque j'ai commencé mes investigations, je me proposais de les étendre d'emblée à toute la série des petites Mammifères qui servent

couramment dans les travaux de laboratoire. Mais je me suis vite aperçu que l'entreprise était trop vaste: parmi les espèces voisines se manifestent des différences notables dans le déroulement de la phase lutéinique de l'ovaire, dans la réponse que les organes réactionnels opposent à l'action du corps jaune. Aussi m'a-t-il paru préférable d'étudier successivement et à fond quelques espèces et c'est de l'ensemble de telles études que j'espère pouvoir dégager ultérieurement les traits généraux de l'histophysiologie de la grossesse chez les Mammifères.

Je n'ai pas souvent fait appel à l'examen cytologique des cellules glandulaires lutéïniques pour apprécier l'activité fonctionnelle du corps jaune. Les résultats de ces méthodes sont assez décevants, car il n'existe pas encore de test cytologique assez sûr pour apprécier avec certitude la phase ou le degré d'activité sécrétoire du corps jaune. Les organes réactionnels du corps jaune constituent par contre des réactifs très fidèles et permettent de reconnaître de façon très précise l'effet de la sécrétion interne lutéïnique. J'ai été amené ainsi à étudier l'histophysiologie des muqueuses du tractus génital femelle, le comportement pharmacodynamique du muscle utérin, le rôle du corps jaune dans le déroulement de la gravidité, enfin le rôle que joue le placenta dans le maintien du corps jaune gravidique.

J'exposerai mes recherches dans l'ordre suivant: Histophysiologie des muqueuses génitales femelles. Histophysiologie et pharmacodynamie du muscle utérin. Rôle de l'ovaire dans le déroulement normal de la gravidité. Rôle du placenta dans le maintien du corps jaune et dans l'arrêt des manifestations du cycle ovarien au cours de la grossesse.

II. — Histophysiologie des muqueuses génitales femelles.

a) La muqueuse utérine de la Lapine. (8, 10, 18, 19, 20, 26, 27) [1]

La muqueuse utérine de la Lapine est un objet d'étude fort intéressant: elle subit des modifications périodiques déterminées par le cycle ovarien; de plus on peut mettre en œuvre l'expérimentation qui permet de modifier à volonté la structure de l'endomètre.

[1]) Les chiffres entre parenthèses renvoient aux numéros d'ordre de la liste chronologique des publications.

Ancel et Bouin ont décrit en 1910 les modifications dont l'endomètre de la Lapine est le siège sous l'influence du corps jaune: deux jours après la rupture folliculaire[1]), les cellules épithéliales deviennent plus hautes, de nombreux éléments se trouvent aux différents stades de la division indirecte. La surface épithéliale augmente

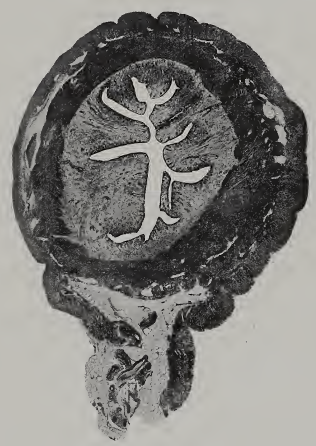


FIG. 1. — Corne utérine de Lapine à l'époque du rut (13 diam.).

rapidement; les invaginations glanduliformes pénètrent dans le support conjonctif et découpent le chorion en une véritable dentelle. Cette image a été désignée depuis lors sous le nom de « dentelle utérine de Bouin et Ancel ». Les mitoses des cellules épithé-

[1]) La Lapine est un Mammifère à ovulation provoquée; la rupture folliculaire ne se produit qu'après le rapprochement sexuel. Lorsque la fécondation n'a pas lieu, il apparaît une pseudo-grossesse dont le corps jaune a une durée d'activité fonctionnelle de quinze jours. Lorsque la fécondation a lieu, il se produit une grossesse qui dure trente jours.

liales persistent jusque vers le huitième jour après le rapprochement sexuel et le processus atteint son apogée vers le 10e jour. La signification de ce remaniement est très précise· il met l'endomètre à même de recevoir l'œuf qui vient s'y implanter lorsque la fécondation a eu lieu.



Fig. 2. — Corne utérine de la même lapine que fig. 1. L'animal a été castré après le rapprochement sexuel puis injecté pendant 4 jours d'un extrait de corps jaune. La pièce a été prélevée 5 jours après la castration. Invaginations glanduliformes nombreuses découpant le chorion, image typique de la dentelle de Bouin et Ancel (13 diam.).

On peut provoquer l'activité mitotique des cellules épithéliales de la muqueuse en injectant à des Lapines castrées ou impubères des extraits de corps jaune. Corner et Allen ont isolé en 1928 une substance active extraite du corps jaune sous forme d'une huile crue et qu'ils ont dénommée « Progestine ». Dès 1929, j'ai préparé moi-même (8) de tels extraits qui agissent sur la muqueuse comme des corps jaunes ovariens (fig. 1 et 2). J'avais pensé que la réaction de

l'endomètre, en particulier le déclenchement des divisions cellulaires, devait être considérée comme une réaction spécifique des cellules épithéliales à une hormone que seul le corps jaune serait capable d'élaborer. Courrier, Corner et Allen avaient déjà observé, et je l'ai revu moi-même, que l'hormone folliculaire ne fait jamais apparaître la dentelle endométrale, bien qu'elle provoque parfois un léger allongement des invaginations glanduliformes. En outre, j'ai injecté à des Lapines castrées après le rapprochement sexuel, les extraits lipoïdiques suivants sous forme d'huile crue: surrénale, parenchyme ovarien dépourvu de corps jaunes et de follicules, hormone mâle préalablement vérifiée sur la crête du chapon. Aucune de ces substances n'a provoqué l'apparition de la dentelle. J'en avais conclu que la réaction de l'épithélium utérin à l'hormone lutéïnique est une réaction spécifique (18). J'ai repris récemment (27) ces expériences en collaboration avec M. A. S. Parkes en utilisant des composés cristallisés du groupe de l'hormone mâle (dérivés de l'androstanediol et du testostérone). Certains de ces produits ayant une structure moléculaire voisine de celle du progesterone (hormone lutéïnique cristallisée) déterminent une prolifération partielle de l'épithélium utérin. Mais pour obtenir un certain degré de prolifération endométrale, il faut administrer des doses considérables (environ 40 fois plus que d'hormone lutéïnique cristallisée). La cellule épithéliale utérine ne semble donc pas présenter une sensibilité absolument spécifique à l'hormone lutéïnique.

Le pouvoir de réaction des cellules épithéliales utérines à l'hormone lutéïnique est conditionné par la présence d'une quantité définie d'hormone folliculaire (œstrone) ainsi que l'ont montré les travaux de Champy et Keller, Courrier, Clauberg, Hisaw. J'ai complété cette donnée en déterminant l'époque où apparaît la réaction endométrale. Celle-ci peut déjà se manifester chez des Lapines nouveau-nées (26). J'ai montré qu'une unité-lapine de progesterone injectée à des Lapines nouveau-nées est capable de provoquer la prolifération typique de l'épithélium et l'édification de la dentelle, à condition que la muqueuse ait été sensibilisée préalablement par de l'œstrone. La quantité d'œstrone nécessaire (150 γ) ne détermine pas la moindre mitose au niveau de l'épithélium; elle est toutefois suffisante pour permettre au progesterone de provoquer la réaction épithéliale typique. La prolifération de l'épithélium est au moins aussi intense chez le nouveau-né qu'elle l'est, avec la même quantité de progesterone, chez l'animal prépubère ou adulte.

Dans l'évolution normale du corps jaune de la Lapine, les caryocinèses de l'épithélium endométral s'arrêtent vers le huitième jour après l'éclatement folliculaire. B o u i n et A n c e l ont montré que les noyaux se segmentent alors par amitoses, restent agminés en grappes sans que les corps protoplasmiques se divisent; il se constitue



Fig. 3. — Fragment de muqueuse utérine d'une lapine à grossesse unilatérale expérimentale. Corne vide, 21ᵉ jour de la gestation. Syncytium épais bordant la lumière utérine et l'entrée de l'invagination glanduliforme. Le fond de cette dernière est tapissé de cellules épithéliales cloisonnées (380 diam.).

ainsi un syncytium qui à son tour involue à partir du quatorzième jour de la pseudo-grossesse.

Ce même syncytium persiste, au contraire, en cas de grossesse et il évolue selon un type très spécial que j'ai particulièrement étudié (10, 19, 20). On peut suivre la destinée du revêtement syncytial pendant

la gravidité, soit en examinant des fragments de corne entre les insertions des embryons, soit en pratiquant l'artifice de la grossesse unilatérale expérimentale (voir p. 29). Contrairement aux affirmations de F r o b ö s e, d'après lequel on n'observe le syncytium que dans les régions de l'utérus où le fruit est inséré, j'ai constaté sa présence et j'ai pu suivre son évolution dans la corne vide des grossesses unilatérales comme dans les régions non embryonnées de la corne gravide (fig. 12, 14). Le syncytium s'épaissit considérablement, les noyaux dérivés des amitoses se disséminent dans la masse syncytiale qui borde la lumière utérine et qui tapisse les portions supérieures des invaginations glanduliformes. Mais les culs de sac de ces invaginations restent constamment revêtus par un épithélium cloisonné (fig. 3). Ce syncytium subsiste jusque vers le 25e jour de la grossesse et souvent au-delà; puis il disparaît selon un processus que je décris plus bas.

Le maintien du syncytium au-delà de la durée qu'il atteint pendant la pseudo-grossesse et son évolution spéciale entre le 15e et le 25e jour de la gravidité sont conditionnés par des facteurs endocriniens. Lorsqu'on détruit pendant cette période les corps jaunes à l'aide du thermocautère, le syncytium involue prématurément. Il en est de même lorsqu'on supprime toute la corne gravide dans une grossesse unilatérale expérimentale. *On peut en déduire que le bouleversement des conditions endocrines de la gestation entraîne des troubles dans l'évolution typique du revêtement épithélial de l'endomètre* (fig. 5, 7, 13).

La dégénérescence du syncytium et son remplacement par un épithélium cloisonné posent le problème cytologique suivant: les noyaux provenant d'amitoses peuvent-ils se diviser ultérieurement par mitose ? Cette question souvent discutée par les biologistes n'a pas encore trouvé de solution. Deux éventualités sont possibles: 1° le syncytium se cloisonne en épithélium et les noyaux inclus dans les cellules sont capables ultérieurement de se diviser par mitose; 2° le syncytium dégénère en entier et la régénération a lieu aux dépens des cellules qui tapissent les culs de sac glanduliformes; elles se multiplient par division indirecte typique pour reconstruire le revêtement épithélial de l'endomètre dont les noyaux sont par suite munis de leur assortiment chromosomien normal.

D e s C i l l e u l s, qui a étudié l'involution du symplaste utérin à la fin de la pseudo-grossesse, conclut que le syncytium desquame en partie, que la portion qui subsiste se cloisonne à nouveau et que les

cellules ainsi néoformées se divisent ensuite par caryocinèse. J'ai repris moi-même (10, 19) l'étude de l'involution du syncytium utérin en serrant les stades entre le 14ᵉ et le 21ᵉ jour de la pseudo-grossesse. Les phénomènes cytologiques ne sont pas très nets et je n'ai pu ni confirmer ni infirmer les interprétations données par Des Cilleuls.

J'ai pu observer, par contre, avec grande netteté la disparition du syncytium pendant les derniers jours de la grossesse (10, 19, 20). Aux environs du 25ᵉ jour de la gravidité, l'épaisse nappe syncytiale

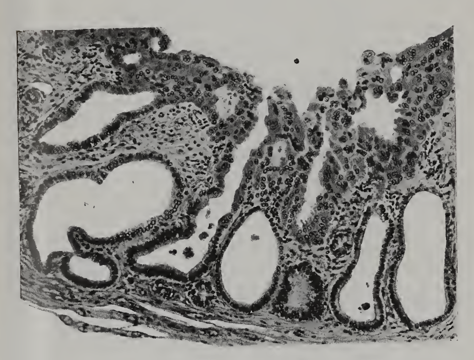


Fig. 4. — Muqueuse utérine d'une lapine à grossesse unilatérale expérimentale, 25ᵉ jour de la grossesse, corne vide. Début de la fragmentation et de l'exfoliation du syncytium ; dilatation kystiforme des invaginations épithéliales (170 diam.).

se fragmente en territoires multinucléés et souvent ciliés. Ceux-ci s'étranglent à leur base et se détachent du support conjonctif (fig. 4, 5, 6). Ces formations ont déjà été décrites sous la fausse dénomination de cellules géantes, et on les a considérées comme un bourgeonnement de l'épithélium alors qu'elles résultent de la fragmenta-

tion et de l'exfoliation de la nappe syncytiale. Dans certaines régions de la muqueuse, le syncytium peut se décoller sous forme de vastes placards qui tombent en masse dans la lumière. Pendant que les débris syncytiaux s'arrachent du chorion, les invaginations glanduli-



Fig. 5. — Chute du syncytium de grossesse Muqueuse utérine d'une lapine 20 jours après l'insémination, l'animal a été castré au 13e jour et a avorté. Le syncytium desquame prématurément, il est fragmenté en territoires multinucléés qui se détachent du support conjonctif. Celui-ci sera recouvert par les cellules venant des invaginations glanduliformes dont on voit le revêtement épithélial cloisonné (320 diam.).

formes subsistent, revêtues de cellules cloisonnées; on y observe une activité mitotique intense (fig. 6). Les cellules épithéliales dérivées de ces mitoses recouvrent immédiatement le chorion laissé à nu; elles

s'insinuent parfois sous le symplaste, le détachant de son support conjonctif par un plan de clivage; mais on observe toujours avec grande netteté le passage brusque entre l'épithélium néoformé et le syncy-



Fig. 6. — Chute du syncytium de grossesse de la muqueuse utérine de la Lapine. Dans le haut de la figure, un placard du syncytium entièrement détaché et libre dans la lumière utérine. Le revêtement épithélial s'est régénéré grâce aux mitoses des cellules épithéliales ; on voit une telle mitose au stade métaphase dans l'une des cellules, en haut, à gauche de l'entrée de l'invagination glanduliforme (550 diam.).

tium non encore desquamé. Les mitoses épithéliales déterminent une dilatation notable des culs de sac glanduliformes dans la profondeur du chorion (fig. 4). Les processus décrits sont particulièrement nets lorsqu'on provoque la chute prématurée du syncytium par cautérisa-

tion des corps jaunes ou par castration bilatérale (fig. 5). La réfection de l'épithélium se présente alors comme un processus cicatriciel local qui ne dépend plus des facteurs hormoniques de l'ovaire. Il convient de remarquer que le seul tissu caduc de la muqueuse est la bordure épithéliale; le tissu conjonctif ne desquame pas et il n'y a pas ouverture de vaisseaux.

Les images décrites fournissent une réponse précise au problème cytologique posé plus haut: le syncytium est entièrement voué à la nécrose, tous les noyaux issus de divisions directes disparaissent; la régénération de la bordure épithéliale a lieu à partir de cellules cloisonnées dont les noyaux ne se sont jamais divisés autrement que par division indirecte.

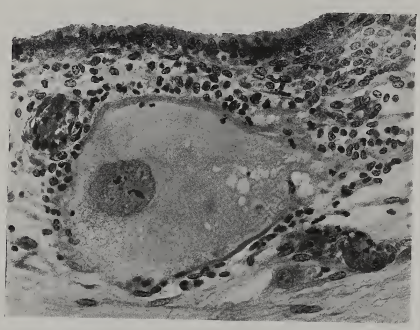


Fig. 7. — Muqueuse utérine d'une lapine 25 jours après l'insémination; on avait cautérisé tous les corps jaunes au 20e jour et l'animal avait avorté. L'épithélium est déjà entièrement régénéré. Cellule géante située dans le chorion au voisinage de l'épithélium. La comparaison avec les cellules épithéliales fait ressortir la grande taille de cet élément (330 diam.).

Le chorion de la muqueuse utérine comporte, au cours de la grossesse, des cellules de très grande taille (jusqu'à 200 μ) auxquelles Minot a donné le nom de « monster cells » (fig. 7). Ces éléments

ont fait l'objet d'interprétations très diverses. Je serais tenté d'admettre, à la suite de mes observations (20), qu'il s'agit d'éléments migrateurs venus du péritoine par le méso de la corne. Ils passent dans le chorion, s'hypertrophient, et peuvent aboutir aux formes si particulières qui viennent d'être signalées.

Quelle que soit l'histogenèse de ces cellules énigmatiques, elles sont en relation avec l'insertion du fruit. Dans les expériences de grossesse unilatérale, je n'ai jamais observé ces cellules dans la corne vide alors qu'elles se trouvent en abondance dans la corne gravide. Elles jouent donc un rôle qui est en rapport avec les conditions spéciales réalisées au niveau de l'insertion placentaire, et elles rentreraient ainsi dans la catégorie des cellules utérines impliquées dans la nutrition ou la défense du fœtus, telles que Pol Gérard les a décrites pour d'autres espèces que la Lapine. Elles subsistent cependant encore plusieurs jours après la mise bas ou l'avortement expérimental. On observe alors différents aspects de leur dégénérescence nucléaire et cytoplasmique ; mais je n'ai pas pu suivre avec précision le sort ultime de ces énormes éléments cellulaires.

Entre l'épithélium et le chorion s'établissent des rapports qui ont surtout trait aux phénomènes de nutrition. L'épithélium avasculaire se nourrit de substances venues du chorion qui est richement irrigé par des capillaires. Ceux-ci sont fortement dilatés pendant la période d'activité du follicule, du corps jaune, et pendant la grossesse. La vasodilatation est si impressionnante que de nombreux auteurs l'ont considérée comme le processus dominant d'où découlent toutes les modifications de la muqueuse. Je me suis demandé si la vasodilatation provoquée expérimentalement au niveau des cornes utérines pouvait entraîner des changements structuraux de la muqueuse. J'ai injecté à des Lapines au repos et à des Lapines castrées une solution de chlorhydrate de yohimbine dont l'action vasodilatatrice s'exerce surtout sur le tractus génital (1, 2). Ces expériences m'ont donné les résultats suivants : 1° l'hyperhémie expérimentale du tractus génital femelle ne provoque pas le rut ; 2° malgré l'hyperhémie réalisée dans le chorion, les cellules de l'épithélium utérin ne présentent pas de mitoses chez l'animal ayant ses ovaires ; et, malgré cette hyperhémie, chez le castrat, l'ensemble de la muqueuse involue. *Une hyperhémie expérimentale banale ne peut donc pas remplacer l'action de l'hormone folliculaire pour maintenir l'intégrité morphologique de la muqueuse ni celle de l'hormone du corps jaune pour déterminer la prolifération de l'épithélium.*

b) Histophysiologie de la muqueuse vaginale de la Rate pendant la grossesse. (21, 25)

L'épithélium vaginal des petits Rongeurs subit, au cours de la grossesse, une transformation muqueuse qui avait déjà attiré l'attention de micrographes assez anciens, tels Lataste et Retterer. Les éléments pavimenteux stratifiés se transforment en cellules cubiques ou cylindriques entièrement chargées de mucus. Seule subsiste une strate basale de cellules aplaties non mucifiées (fig. 8).



Fig. 8. — Muqueuse vaginale d'une rate gravide normale au 17e jour de la grossesse. Cellules cubiques et cylindriques mucipares reposant sur une couche basale de cellules aplaties non mucifiées (150 diam.).

Le déterminisme de l'apparition du mucus vaginal au niveau de l'épithélium pavimenteux stratifié a été l'objet de nombreuses discussions et n'est pas encore élucidé à l'heure actuelle. J'ai pu montrer (21) que le *maintien des couches mucifiées pendant la gestation est conditionné par la présence du placenta qui inhibe l'activité cyclique de l'ovaire.* En effet, lorsqu'on supprime l'utérus gravide, les ovaires restant intacts, la strate des cellules basales prolifère, reconstitue un épithélium pavimenteux stratifié qui se kératinise. Un plan de clivage appa-

raît entre l'épithélium mucifié et les couches kératinisées, les couches muqueuses tombent dans la lumière vaginale où elles sont rassemblées en vastes placards (fig. 9). L'excrétion du mucus se fait selon un mode typiquement holocrine. La même évolution épithéliale peut être observée après le part normal, elle semble toutefois se produire de façon moins brutale. La cellule de l'épithélium pavimenteux stratifié peut donc se transformer en cellule cylindrique entièrement

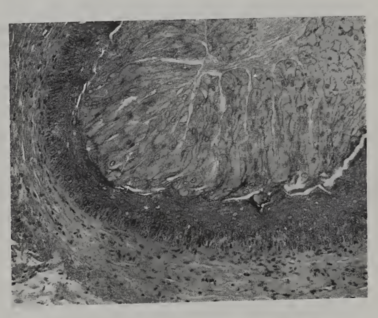


Fig. 9. — Muqueuse vaginale d'une rate à laquelle on a enlevé tout l'utérus gravide au 13[e] jour de la grossesse. Aspect de la muqueuse 4 jours après l'intervention. Un épithélium pavimenteux stratifié, dont les couches les plus superficielles se kératinisent, s'est constitué au-dessous des couches mucipares. Un plan de clivage apparaît au-dessous des couches des cellules mucifiées qui tombent dans la lumière vaginale. Comparer avec fig. 8 et avec fig. 17 et 18 (150 diam.).

chargée de mucus; mais une fois cette transformation opérée, la cellule ne peut plus revenir à sa forme primitive: elle est rejetée en entier et l'épithélium pavimenteux se reconstitue à partir de la strate basale non mucifiée. L'expulsion des couches muqueuses et la régénération de l'épithélium pavimenteux stratifié n'ont pas lieu lorsque, au cours de la grossesse, on prive l'animal de ses ovaires; dans ce cas, le mucus dégénère sur place, la strate basale ne prolifère pas, le vagin s'achemine vers la structure du vagin de castrat.

III. — Histophysiologie et pharmacodynamie du muscle utérin de la Lapine. (15, 18, 20) [1])

Au cours de la gestation, la musculature de l'utérus de la Lapine subit des modifications histologiques caractérisées par l'augmentation de la masse musculeuse. Le processus a été particulièrement bien étudié par F r o b ö s e (1932) et je n'ai pas apporté de nouvelles données à ce sujet. Les proportions de la musculeuse augmentent surtout à partir du 22e jour de la grossesse, jusqu'à l'accouchement. F r o b ö s e met cette augmentation sur le compte de facteurs mécaniques qui incitent les cellules conjonctives à se transformer en fibres musculaires. Je ne pense pas (20) que cette interprétation soit valable, car dans des grossesses unilatérales expérimentales, l'augmentation de la musculeuse est aussi importante dans la corne vide que dans la corne gravide.

Le myomètre de la Lapine ne subit pas seulement des transformations morphologiques sous l'action du corps jaune et au cours de la grossesse; ses propriétés pharmacologiques se modifient également, ainsi que le révèle l'examen du muscle utérin in vitro. K n a u s a montré, en 1927, que le muscle utérin de la Lapine affecte un comportement très particulier au cours de la phase lutéinique. L'hormone du corps jaune met le muscle utérin dans un état spécial se traduisant par *l'insensibilité in vitro de ce muscle en présence de l'hormone post-hypophysaire* (fig. 10). En l'absence de l'hormone lutéinique, la pituitrine met ce muscle en état d'hypertonie (fig. 11). J'ai vérifié (15), que la réaction de K n a u s constitue un test assez fidèle pour apprécier l'effet de l'hormone lutéinique, et elle m'a été précieuse dans un certain nombre d'expériences. Mais cette réaction n'est pas d'une fidélité absolue; lorsque la sécrétion lutéinique est à son déclin, il faut toujours confronter ses résultats avec l'examen histologique de la muqueuse utérine. Des extraits d'organes autres que le corps jaune ne semblent pas rendre le muscle utérin insensible à la pituitrine (18). La réaction de K n a u s n'est valable que pour la Lapine; il convient d'être très prudent dans son interprétation et il ne faut pas en tirer des conclusions générales quant à la physiologie de la grossesse chez l'ensemble des Mammifères.

---

[1]) Les recherches mettant en œuvre des méthodes pharmacologiques ont été effectuées à l'Institut de Pharmacologie dirigé par M. le Prof. *A. Schwartz.*

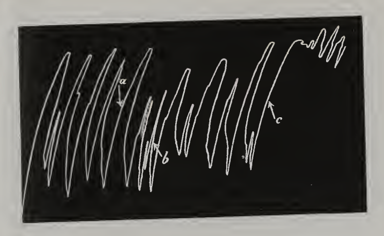


FIG. 10. — Tracé des contractions du muscle utérin d'une lapine au 12e jour de la pseudo-grossesse.

a. 2 unités internationales post-hypophyse ; *b.* 6 unités internationales post-hypophyse ; *c.* 0,2 cc. histamine (Imido-Roche). Le muscle utérin ne répond pas à l'hormone post-hypophysaire (réaction de Knaus positive). Il se met par contre en hypertonie en présence de l'histamine.

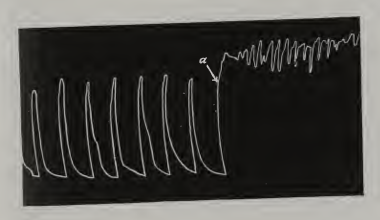


FIG. 11. — Même animal que fig. 10, 3 jours après cautérisation de tous les corps jaunes.

a. 2 unités internationales de post-hypophyse ; le muscle utérin répond à l'hormone post-hypophysaire par de l'hypertonie (réaction de Knaus négative).

IV. — Rôle du corps jaune dans le maintien de la gestation, en particulier au cours de la deuxième partie de la grossesse. (11, 20, 21)

Une grande confusion règne dans les résultats expérimentaux et dans les observations cliniques rapportés au sujet de castrations ou d'exérèses de corps jaunes faites pendant la deuxième partie de la grossesse. Elle est due, en grande partie, à ce que les expériences réalisées sur une espèce donnée ont été étendues à d'autres espèces dont la biologie génitale est assez dissemblable. Mais, même pour une espèce donnée, les auteurs ne sont pas toujours d'accord sur la durée de l'activité fonctionnelle du corps jaune au cours de la gestation.

Lorsque j'ai commencé mes investigations sur la Lapine, les opinions des auteurs différaient grandement. D'une part, Fraenkel, Ancel et Bouin, Mlle Niskoubina, pensaient que le corps jaune n'était plus nécessaire à partir du 15ᵉ jour de la gestation. D'autre part, Hammond, Mac Ilroy, Asdell, Knaus, affirmaient que la destruction des corps jaunes après le 15ᵉ jour entraînerait toujours l'interruption de la grossesse et que le corps jaune était indispensable jusqu'à la mise bas.

J'ai refait moi-même des expériences permettant de contrôler la durée d'action du corps jaune pendant la grossesse (11,20). J'ai mis en œuvre la castration bilatérale et la destruction totale des corps jaunes.

Une première série de Lapines gestantes ont été castrées entre le 20ᵉ et le 25ᵉ jour de la grossesse. Sur une deuxième série de Lapines, se trouvant entre le 20ᵉ et 25ᵉ jour de la grossesse, j'ai pratiqué la destruction de tous les corps jaunes à l'aide d'un thermocautère, en ménageant le reste du parenchyme ovarien.

L'avortement est toujours et inévitablement survenu à la suite de ces interventions. L'interruption de la grossesse a lieu dans un laps de temps variable après les opérations (48 heures à 4 jours). L'examen histologique de la corne, après interruption provoquée de la grossesse, fournit des images intéressantes: le revêtement épithélial n'a pas l'aspect qu'il montrerait à la même époque d'une grossesse normale, le syncytium s'exfolie prématurément en larges placards et se trouve remplacé par un épithélium cloisonné (fig. 4, 5). Les cellules conjonctives du chorion, caractéristiques de la grossesse, se modifient moins vite; on retrouve encore plusieurs jours après l'avortement,

les cellules des gaines périvasculaires, les cellules conjonctives appartenant au groupe myométrial, enfin les monster cells (fig. 7).

On peut exclure le traumatisme opératoire comme cause de l'avortement. De nombreuses opérations de contrôle (laparotomies exploratrices, castrations unilatérales, prélèvement de fragments de corne vide), n'ont pas entraîné l'avortement. La destruction ignée des corps jaunes est très élective et ne lèse pas le reste de l'ovaire. Lorsque les corps jaunes ont été cautérisés et que l'avortement a eu lieu, l'animal rentre tout de suite en rut et peut devenir gestant. En résumé, la destruction totale des corps jaunes, au cours de la troisième décade de la grossesse chez la Lapine, provoque toujours l'avortement. Toutes les autres opérations qui ne lèsent pas la quasi totalité du tissu lutéïnique n'influencent point l'évolution normale de la gravidité.

Il est assez difficile de donner une interprétation du rôle de la sécrétion lutéïnique dans le maintien de la gestation. Il n'est pas encore possible de préciser le mécanisme de l'avortement après exérèse des corps jaunes. Les effets de la suppression du tissu lutéïnique sont multiples au niveau de la corne utérine: le revêtement épithélial est touché et change de structure, la sensibilité du muscle utérin à la pituitrine reparaît. C'est l'ensemble des perturbations de la corne qui semble déclencher l'avortement.

En conclusion, la destruction complète des corps jaunes au cours de la troisième décade de la gestation chez la Lapine amène inéluctablement l'interruption de la grossesse et provoque la chute prématurée des structures épithéliales qui caractérisent cette période de la gravidité. Le corps jaune joue donc un rôle indiscutable et fondamental pendant la deuxième moitié de la grossesse comme pendant la première.

J'ai étendu mes expériences sur la physiologie de la grossesse à une espèce qui n'a pas encore fait l'objet d'investigations expérimentales jusqu'à présent: le *Hamster doré* [*Cricetus (Mesocricetus) auratus*, Waterhouse]. La durée de la gravidité est de 16 jours. Les femelles castrées entre le 8e et le 13e jour de la gestation ont toujours avorté. Des expériences de contrôle (castrations unilatérales, laparotomies exploratrices, prélèvement d'une corne gravide), n'ont en rien troublé l'achèvement de la grossesse et la mise bas normale. Des injections de progesterone cristallisé à des animaux gravides castrés ont permis aux femelles de conduire jusqu'au terme leur grossesse

et d'avoir un accouchement normal. Le corps jaune est donc nécessaire pendant toute la durée de la gestation.

Ces expériences ont été effectuées pendant le stage que j'ai fait au National Institute for Medical Research, Londres; les résultats n'en seront publiés qu'au cours des prochains mois.

J'ai aussi pratiqué des castrations bilatérales chez la Rate (21) gestante et j'ai constamment observé l'interruption de la grossesse, confirmant ainsi les recherches de Parkes, Hain....., qui admettent la présence des ovaires comme indispensable pendant toute la durée de la grossesse chez la Rate (21 jours).

Le corps jaune est donc indispensable pendant toute la durée de la grossesse chez les trois espèces de Mammifères qui ont fait l'objet de mes études (Lapin, Rat, Hamster). Le corps jaune gravidique a une durée d'activité plus grande que le corps jaune périodique et que le corps jaune de pseudo-grossesse. A quel facteur est due cette prolongation de l'activité sécrétoire manifestée par la glande lutéïnique ? J'expose, dans le paragraphe suivant, les résultats des recherches que j'ai entreprises sur ce problème.

V. — Rôle du placenta dans le maintien du corps jaune gravidique et dans l'arrêt des manifestations du cycle ovarien au cours de la grossesse.

L'ovaire des Mammifères présente, pendant la grossesse, un comportement très particulier. Le corps jaune gravidique persiste, les follicules de de Graaf n'arrivent pas à maturité et l'ovaire n'accomplit plus son cycle. L'élément nouveau qui apparaît pendant la gestation est l'embryon et ses annexes. Est-ce lui qui agit sur l'organisme maternel, en déterminant le comportement ovarien caractéristique de la gravidité? J'ai tenté, dès 1929, d'élucider ce problème en cherchant à préciser le rôle que le placenta peut jouer dans ce comportement de l'ovaire (3). Au début de mes expériences, j'ai travaillé avec des extraits de placenta de Femme et j'ai été amené ainsi à entreprendre des recherches sur les hormones contenues dans le placenta humain et dans les urines de Femme enceinte.

Recherches sur les hormones du placenta humain; origine placentaire de la gonado-stimuline contenue dans l'urine de Femme enceinte.
(3, 4, 6, 7).

Des Lapines au repos reçoivent des injections d'extraits de placenta de Femme à toutes les époques de la gravidité (3). De telles injections produisent dans les ovaires de profondes modifications, indentiques à celles qui sont déterminées par l'administration d'extraits préhypophysaires et qui ont été décrites par Zondek et Aschheim sur la Souris, par Gruter sur la Lapine. On observe, en particulier, l'apparition de nombreux follicules hémorragiques que Zondek et Aschheim considèrent comme une réaction spécifique à l'hormone préhypophysaire. Je me suis demandé si la substance active sur les ovaires était sécrétée par l'hypophyse et simplement mise en réserve par le placenta, ou si le placenta élaborait lui-même ce principe actif. Les premiers auteurs qui ont décrit l'action des injections placentaires sur l'ovaire (Hirose, Murata et Adachi) pensaient que ce principe était spécifiquement élaboré par la couche cellulaire de Langhans qui revêt les villosités placentaires; d'après ces auteurs, cette sécrétion disparaîtrait après le 4e mois de la grossesse. J'ai montré que les placentas de Femme, à toutes les époques de la gestation, contiennent le produit actif sur les ovaires (3).

J'ai comparé (4) le principe actif contenu dans le placenta avec celui qui est élaboré par la préhypophyse en étudiant son action sur le test de la thyroïde qui venait d'être décrit par Max Aron. Cet auteur a montré que des injections de préhypophyse déclenchent une suractivité fonctionnelle de la thyroïde qui se traduit par une excrétion massive de la colloïde et une hypertrophie des cellules thyroïdiennes. J'ai injecté à des Cobayes des extraits de placenta de Femme: les thyroïdes ne présentent aucun signe d'hyperactivité fonctionnelle. Le placenta de Femme contient une substance qui produit le même effet sur l'ovaire que l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, mais elle ne détermine pas, sur la thyroïde, les modifications provoquées par l'hormone préhypophysaire (4).

A la suite de ces résultats, M. Max Aron et moi avons recherché quelle était l'action des urines de Femme enceinte sur la thyroïde du Cobaye (6, 7). Ces urines, tout en causant de profondes perturbations au niveau des ovaires, déterminent sur la thyroïde des réactions très minimes. L'activité des urines de Femme enceinte est comparable à celle des extraits de placenta humain et non pas à

celle des extraits préhypophysaires. Des réactions thyroïdiennes de faible intensité peuvent être obtenues avec des urines de Femme gestante et de Femme en dehors de la grossesse, ainsi qu'avec des urines d'Homme. Nous avons conclu de ces expériences : 1° *que l'urine humaine contient toujours une certaine quantité d'hormone préhypophysaire active sur la thyroïde (thyréostimuline de* Aron*); 2° que la substance contenue dans les urines de Femme enceinte active sur l'ovaire (gonadostimuline de* Aron*) est d'origine placentaire.*



Fig. 12. — Fragment de muqueuse utérine d'une lapine à grossesse unilatérale expérimentale. Corne vide 16 jours après l'insémination. Le revêtement épithélial est constitué par un syncytium. Pièce prélevée comme témoin au moment où a été effectuée l'ablation des embryons dans la corne pleine. Comparer avec fig. 13 et 14 (550 diam.).

Ces expériences ont donc permis d'apporter la première preuve que les extraits de placenta et les extraits de préhypophyse exercent des actions différentes, fait qui a été vérifié depuis lors par de nombreux auteurs ; nous avons apporté aussi de sérieux arguments montrant l'origine placentaire de la gonadostimuline contenue dans les

urines de Femme enceinte, opinion qui tend à s'accréditer de plus en plus à l'heure actuelle.

Une observation vient à l'appui de cette façon de voir : les urines des Rongeurs gravides ne contiennent pas de gonadostimuline et leur placenta n'en contient pas trace. En effet, des injections d'extrait aqueux de placenta de Lapine à des Lapines demeurent sans effet sur les ovaires.

Du même coup, les expériences mettant en œuvre des injections de placenta humain à des Lapines ne pouvaient pas donner de renseignements valables ni sur la physiologie du placenta de la Lapine, ni sur les relations existant entre ce dernier et l'ovaire gravidique.

Pour élucider les rapports qui relient le fruit et l'ovaire pendant la gestation chez les Rongeurs, il fallait mettre en œuvre un mode expérimental différent dont j'expose à présent la technique et les résultats qu'il a permis d'obtenir.

Relations entre le placenta et l'ovaire gravidique chez les Rongeurs.

Expériences effectuées sur la Lapine (14, 17, 20).

Les expériences rapportées plus haut montrent que le corps jaune joue un rôle indispensable jusqu'à la fin de la grossesse. Alors qu'en dehors de l'état de gestation il dure jusque vers le 14e jour après l'accouplement, pendant la gravidité, son activité fonctionnelle persiste jusqu'au 30e jour. Pendant ce temps, aucun follicule n'arrive à maturité et le cycle de l'ovaire est arrêté.

Pour élucider les relations existant entre le placenta et le corps jaune de gravidité, j'ai mis en œuvre l'artifice de la grossesse unilatérale expérimentale déjà pratiquée pour d'autres buts par P. Gérard, Knaus, Courrier et Kehl, Deanesly et Parkes. La corne vide me permet d'apprécier les perturbations survenues dans l'ovaire à la suite des interventions qui se rangent en deux groupes : 1° suppression totale de la corne gravide (14), 2° ablation des embryons seuls, les placentas restant insérés sur la paroi utérine (17).

La marche de l'expérience est la suivante : les animaux sont stérilisés d'un côté par l'excision d'un fragment de trompe, puis ils sont accouplés avec un mâle fécond. A une époque variant entre le 13e et le 20e jour de la gravidité, je prélève la corne pleine en entier et un fragment témoin sur la corne vide. L'animal est sacrifié 5 à 10 jours

après cette intervention, c'est-à-dire entre le 18[e] et le 25[e] jour après l'insémination. La réaction de Knaus, pratiquée sur la corne vide qui subsiste, montre que la sensibilité du muscle utérin à la pituitrine réapparaît tout de suite après l'enlèvement de la corne gravide (fig. 15). L'examen histologique de la corne vide révèle un revêtement épithélial cloisonné; l'épaississement du syncytium n'a pas eu lieu; le symplaste a involué: il est remplacé par un épithélium à cellules bien individualisées (fig. 13). De nombreux éléments de la



Fig. 13. — Revêtement épithélial de la muqueuse utérine d'une lapine 21 jours après l'insémination et 6 jours après l'enlèvement de la corne gravide d'une grossesse unilatérale. Il est constitué par des cellules et non par un syncytium. De place en place, éléments multinucléés, restes du syncytium disparu. Comparer avec fig. 12 et 14 (550 diam.).

palissade épithéliale portent une ciliature et, de place en place, on observe les vestiges du syncytium. On peut en conclure:

Lorsque, chez les Lapines à grossesse unilatérale, on enlève après le 15[e] jour la corne pleine, on peut constater par l'examen histologique de la muqueuse et par l'examen pharmacologique du muscle de la corne vide, que l'équilibre hormonal de la grossesse a été boule-

versé. La persistance du corps jaune jusqu'à la fin de la grossesse est conditionnée par la présence de l'utérus gravide.

Dans un deuxième groupe d'animaux (17), j'ai pratiqué l'ablation des embryons seuls en ménageant les placentas. Cette opération paraissait possible, puisqu'elle avait déjà été effectuée une fois par Weymeersch en 1912. Les Lapines subissent une stérilisation unilatérale; au 15e jour de la grossesse, j'enlève tous les embryons un à un en pratiquant une bontonnière, aussi réduite que possible,



Fig. 14. — Revêtement épithélial de la muqueuse utérine d'une lapine, 21 jours après l'insémination. L'animal était porteur d'une grossesse unilatérale expérimentale, on a pratiqué au 16e jour l'ablation des embryons, les placentas sont restés insérés. Comparer avec la pièce témoin, fig. 12 et remarquer l'épaississement et le remaniement qu'a subi le syncytium. Comparer aussi avec fig. 13 (550 diam.).

dans la paroi des chambres ovulaires. Les animaux sont sacrifiés entre le 20e et le 22e jour après l'insémination. Les placentas sont restés insérés sur la paroi utérine; les coupes histologiques montrent que leur vascularisation s'est maintenue et qu'ils ne présentent pas de signes de nécrose. La réaction de Knaus, effectuée sur un fragment de la corne vide, révèle un muscle insensible à l'hormone

post-hypophysaire, se comportant comme le muscle d'une grossesse normale à la même époque (fig. 16). L'image histologique de la muqueuse utérine de la corne vide ou des régions non embryonnées de la corne gravide est en tous points identique à l'image offerte par une muqueuse d'une grossesse normale à la même époque (fig. 14). Il arrive parfois que les placentas se détachent et sont énucléés dans la cavité abdominale; tout se passe alors comme si on avait enlevé la corne gravide en totalité. Le placenta doit donc être inséré sur la paroi utérine pour pouvoir exercer son action dans l'équilibre endocrinien de la grossesse.

Ces expériences montrent que le placenta prend une part active dans l'équilibre endocrinien de la grossesse. Cet équilibre est rompu

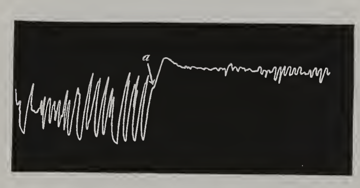


Fig. 15. — Tracé des contractions d'un muscle utérin d'une lapine, 20 jours après la fécondation et 5 jours après l'enlèvement de la corne gravide en entier.

a. 8 unités internationales post-hypophyse ; le muscle répond par de l'hypertonie (réaction de Knaus négative). Comparer avec fig. 16.

lorsqu'on supprime l'utérus gravide en entier; il est maintenu par contre lorsque, à la même époque, on pratique seulement l'ablation des embryons et que les placentas survivent. Le corps jaune de grossesse dépasse le terme qu'il atteint spontanément pendant la pseudo-grossesse et il reste en fonction pendant la deuxième moitié de la gestation grâce à la présence du placenta inséré sur la paroi utérine.

Placenta et ovaire gravidique chez la Rate. (21, 22, 24)

J'ai continué mes recherches sur le rôle qui revient au placenta dans l'arrêt du cycle ovarien en étendant mes expériences à la Rate

gravide (1). C'est la muqueuse vaginale qui m'a servi de test pour apprécier le bouleversement des conditions endocrines de la grossesse à la suite de l'ablation des placentas. En effet, la muqueuse vaginale des Rongeurs subit des changements de structure déterminés par les différentes phases du cycle ovarien et dont la signification est bien connue depuis les travaux classiques de Long et Evans, de Allen et Doisy, de Courrier.

Dans une première série d'expériences, je supprime chez des Rates gestantes l'utérus gravide en entier entre le 11e et le 18e jour de la grossesse; les ovaires sont ménagés et laissés en place; les animaux sont sacrifiés un à huit jours après cette intervention. 24 heures après l'hystérectomie totale, la couche basale endothéliforme non

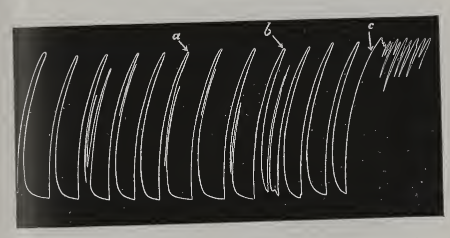


Fig. 16. — Tracé des contractions d'un muscle utérin d'une lapine, 21 jours après la fécondation et 5 jours après l'ablation des embryons.

a. 3 unités internationales post-hypophyse; *b.* 7 unités internationales post-hypophyse; *c.* 0,2 cc. histamine (Imido-Roche). Le muscle est insensible à la pituitrine (réaction de Knaus positive). Il réagit par contre à l'histamine. Comparer avec fig. 15 et avec fig. 10.

mucifiée de l'épithélium vaginal montre les premiers signes de prolifération. Cette couche s'épaissit, constitue en 48 heures un épithélium pavimenteux stratifié qui, trois jours après l'intervention, présente les premiers signes de la kératinisation. Les couches de cellules muqueuses étant expulsées en masse, l'épithélium pavimenteux donne

1) La durée de la grossesse chez la Rate est de 21 jours.

naissance à de nombreuses lames kératinisées qui s'exfolient dans la lumière vaginale. Ainsi par exemple chez une Rate à laquelle on enlève tout l'utérus gravide au 13e jour, la muqueuse vaginale comporte au 18e jour après l'insémination un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé (fig. 17), alors qu'à la même époque d'une grossesse normale, l'épithélium présenterait des couches de cellules cubiques entièrement mucifiées, reposant sur une couche basale endothéliforme (fig. 8).

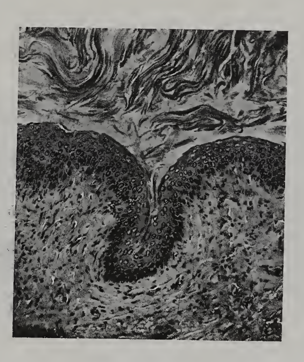


Fig. 17. — Muqueuse vaginale d'une rate 18 jours après l'insémination. Tout l'utérus gravide avait été enlevé au 13e jour de la grossesse. Epithélium pavimenteux stratifié, nombreuses lames kératinisées dans la lumière vaginale. Comparer avec fig. 8 et 18 (150 diam.).

Les transformations de l'épithélium vaginal ne sont pas dues à la seule suppression de l'utérus gravide, mais sont déterminées par l'activité de l'ovaire. Lorsqu'on supprime à des Rates gravides, tout l'utérus ainsi que les deux ovaires, la couche basale endothéliforme ne prolifère pas et les couches muqueuses dégénèrent sur place. On observe la même image lorsqu'on supprime les deux ovaires seuls pendant la gravidité.

Ces expériences permettent de conclure qu'après l'extirpation de l'utérus gravide, les manifestations du cycle ovarien réapparaissent immédiatement. Il paraît donc plausible d'admettre qu'un facteur émane de l'utérus gravide qui inhibe les manifestations du cycle ovarien au cours de la grossesse.

Pour préciser le lieu d'origine de ce facteur, j'ai pratiqué au 13ᵉ jour chez des Rates gravides l'ablation des embryons, en ménageant les placentas. Ceux-ci restent normalement insérés sur la paroi

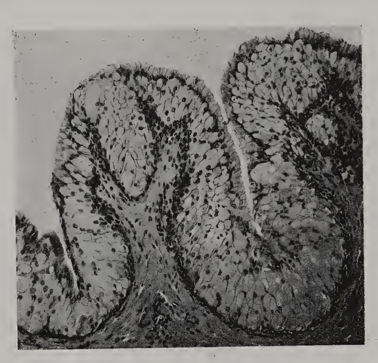


Fig. 18. — Muqueuse vaginale d'une rate 19 jours après l'insémination. Tous les embryons ont été enlevés au 13ᵉ jour de la grossesse. Les placentas sont restés bien insérés. L'aspect de la muqueuse est identique à celui d'une muqueuse vaginale de la même époque d'une grossesse normale. Comparer avec fig. 8 et 17 (150 diam.).

utérine. L'animal est sacrifié dans un délai variant de 4 à 8 jours. L'examen microscopique de la muqueuse vaginale révèle une structure en tous points identique à celle d'une grossesse normale de la même époque: couches muqueuses épaisses reposant sur une strate basale endothéliforme qui n'a pas proliféré (fig. 18). Lorsque les placentas se détachent, la couche basale du vagin prolifère et se kéra-

tinise; il faut en déduire que le placenta doit être morphologiquement intact et qu'il doit être inséré sur la paroi utérine pour pouvoir exercer son rôle inhibiteur sur les manifestations du cycle ovarien.

J'ai conclu de ce deuxième groupe d'expériences ce qui suit: *lorsque chez la Rate gravide, on pratique l'ablation des embryons, les placentas restant insérés sur la paroi utérine, l'épithélium vaginal garde sa structure typique, les manifestations du cycle ovarien demeurent suspendues et la grossesse sans embryons continue, identique à toute époque à une grossesse normale.*

J'ai effectué chez le Hamster doré des expériences identiques à celles que j'ai réalisées chez la Rate gestante. L'évolution cytologique du vagin diffère quelque peu de celle qu'on observe chez la Rate; mais les résultats expérimentaux obtenus corroborent en tous points ceux que je viens de rapporter. Les expériences effectuées sur le Hamster n'ont pas encore été publiées.

Conclusions générales des recherches sur le rôle du corps jaune dans le maintien de la grossesse et sur le rôle du placenta dans l'arrêt des manifestations du cycle ovarien au cours de la gravidité.

Les conclusions suivantes ressortent des expériences effectuées sur un certain nombre d'espèces de Rongeurs:

1° *le corps jaune est indispensable pendant toute la durée de la grossesse; son activité sécrétoire dure plus longtemps que celle d'un corps jaune périodique ou d'un corps jaune de pseudo-grossesse.*

2° *le placenta agit sur l'organisme maternel; il est responsable de l'état particulier dans lequel se trouve l'ovaire gestatif; il arrête les manifestations du cycle ovarien au cours de la grossesse. L'équilibre hormonal de la gestation est donc régi par l'activité de tissus édifiés par le fœtus: les ovaires de l'organisme maternel sont sous la dépendance du placenta. L'ovaire gestatif n'a pas un comportement autonome et ne peut assurer à lui seul le déroulement normal de la gravidité.*

B. RECHERCHES SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES SENSORIELLES ENCAPSULÉES.

Les terminaisons nerveuses encapsulées (corpuscule de Grandry et corpuscule de Herbst) qui se trouvent dans la peau cireuse du bec des Oiseaux palmipèdes et plus particulièrement dans le bec du Canard domestique, sont des objets de choix pour l'étude des problèmes qui se posent à propos des corpuscules tactiles en général. Ces formations, qui sont d'une structure quasi schématique, maintes fois décrites depuis les travaux déjà anciens de Grandry et de Merkel, ont été fouillées jusque dans les moindres détails; mais les histologistes ne sont pas d'accord, ni sur le mode de terminaison ultime des ramilles neurofibrillaires au niveau des cellules sensorielles accessoires, ni sur la valeur morphologique qu'il convient d'attribuer à ces cellules qu'on désigne aussi couramment sous le nom de cellules tactiles.

Valeur morphologique des cellules tactiles (5, 9, 13)

L'interprétation des auteurs sur la nature des cellules tactiles a grandement varié au cours des recherches effectuées sur les corpuscules de Grandry. Ces cellules ont été considérées tour à tour comme des cellules ganglionnaires (Merkel), des cellules épithéliales (Schwalbe), des cellules glandulaires (Ranvier), des cellules fibrohyalines (Renaut), des cellules conjonctives (Scymonowicz), enfin comme des éléments de Schwann (Bœke, Heringa). J'ai repris l'étude du corpuscule de Grandry en tirant parti des données récentes sur la régénération nerveuse, en particulier de celles apportées par Nageotte sur le comportement des éléments cellulaires faisant partie des gaines de la fibre nerveuse. Le dispositif anatomique de la peau cireuse du bec de Canard est très

favorable à des interventions expérimentales. Les nerfs dont les cylindraxes viennent se terminer au niveau des corpuscules tactiles de la peau cireuse comportent de gros troncs faciles à atteindre par voie opératoire.

J'ai interrompu (5) les ramuscules nerveux tactiles de telle façon que le moignon central ne peut rejoindre le bout périphérique et est obligé de se cicatriser dans son territoire d'innervation, la peau cireuse. On obtient ce mode cicatrisation en pratiquant l'ablation totale de petites portions du bec, on supprime peau cireuse, os et muqueuse buccale. Les fragments amputés ne se régénèrent pas, la



Fig. 19. — Coupe sagittale d'un corpuscule de Grandry à deux cellules tactiles. Remarquer la différenciation fibrillaire du protoplasme (figure en sablier), ainsi que les cellules satellites entourant les cellules tactiles (1000 diam.).

cicatrisation de la plaie est par contre très rapide. Les ramuscules nerveux sont arrêtés au niveau du bord cicatriciel du bec; ils y forment des névromes d'amputation d'un type très spécial, puisque les fibres nerveuses cicatrisées sont de nature sensorielle tactile.

On retrouve facilement sur des coupes sériées les névromes qui sont d'étendue variable selon l'importance du ramuscule cicatrisé. Au faible grossissement déjà, on observe à l'intérieur du derme les

fibres nerveuses entrelacées en tous sens et entremêlées d'éléments cellulaires nombreux dont les plus volumineux rappellent de prime abord l'aspect des cellules de Grandry (fig. 24).

Lorsqu'on examine au fort grossissement une plage d'un névrome cicatriciel, on remarque autant sur les coupes transversales (fig. 20) que sur les coupes longitudinales des fibres nerveuses (fig. 21), des éléments cellulaires très nombreux, appliqués étroitement contre la gaine de myéline. Parmi ces cellules, certaines sont plus volumineuses et présentent un noyau turgescent. Elles augmentent de taille, s'entourent d'une couronne de cellules satellites, présentent la figure

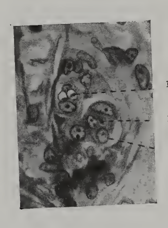


Fig. 20. — Fragment d'un névrome situé dans la peau cireuse du bec de Canard. Coupe transversale d'un fascicule de fibres nerveuses. Trois neurites sont coupés autour desquels on voit les éléments hypertrophiés de la gaine. *n.*, *neurite* ; *é. t. d.*, *élément tactile en voie de différenciation* (900 diam.).

en sablier, et ressemblent ainsi aux cellules tactiles du corpuscule de Grandry normal (fig. 22 et 23). Ces éléments peuvent rester isolés les uns des autres; ils peuvent s'accoler par deux ou trois et reconstituer des corpuscules de Grandry complets. Ceux-ci ne diffèrent des corpuscules normaux que par leur situation et leur orientation dans le derme cutané, les éléments tactiles s'étant différenciés au hasard du trajet des fibres nerveuses prises dans le derme cicatriciel. Dans quelques rares cas, on observe aussi la néoformation de corpuscules de Herbst. Les éléments tactiles qui parsèment le névrome cicatritiel sont souvent extrêmement nombreux et constituent de véritables petites tumeurs de corpuscules tactiles.

On trouve dans les névromes tactiles toutes les figures de transition allant de l'élément périneuritique à peine hypertrophié jusqu'à la cellule tactile et au corpuscule de Grandry complètement néoformé. Les cellules satellites entourant les cellules tactiles naissent également à partir d'éléments péricylindraxiles.



Fig. 21. — Plage d'un névrome tactile dans la peau cireuse du bec de Canard. Un neurite flexueux a été intéressé deux fois par une coupe longitudinale ; alignés tout le long du cylindraxe, des éléments schwanniens dont certains se différencient vers le type de la cellule tactile (900 diam.).

Les cellules tactiles et leurs éléments satellites se différencient donc à partir d'éléments schwanniens, au cours de la cicatrisation de la fibre nerveuse tactile. On peut conclure que le corpuscule de Grandry avec ses cellules tactiles et ses cellules satellites représente une double différenciation d'origine schwannienne (fig. 19).

Cette interprétation vient rejoindre celle que Heringa et Bœke ont proposée à la suite d'études histogénétiques sur les corpuscules tactiles. Elle rentre dans le cadre des conceptions actuelles sur la fibre nerveuse et elle montre que le neurite est entouré jusqu'à

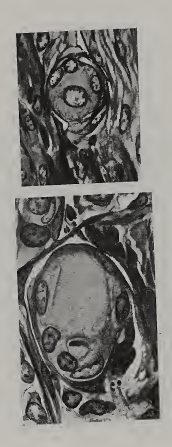


Fig. 22 et 23. — Eléments tactiles en voie de différenciation à l'intérieur d'un névrome situé dans la peau cireuse du bec de Canard. La cellule de la fig. 22 est déjà entourée de cellules satellites. La cellule tactile de la fig. 23 et ses éléments satellites engainent un neurite. Cette image est semblable à celle d'une coupe tangentielle d'un corpuscule de Grandry normal (900 diam.).

son ultime terminaison par des éléments de même signification, éléments schwanniens qui constituent, selon l'expression créée par Held et par Nageotte, « la névroglie périphérique ».

Facteurs de différenciation des éléments terminaux tactiles. (16, 23)

J'avais observé au cours des expériences précédentes que les fibres nerveuses se cicatrisant en dehors de la peau cireuse, par exemple dans le cal osseux, présentaient une prolifération schwannienne intense telle qu'elle a lieu dans n'importe quel névrome d'amputation, mais qu'il ne se produisait pas la moindre différenciation de cellules ou de corpuscules tactiles. A la suite de cette observation, je me suis demandé si des conditions morphogénétiques spéciales étaient requises pour que la névroglie des fibres nerveuses tactiles donne des éléments terminaux et si en particulier le territoire dans



Fig. 24. — Névrome tactile situé dans le derme de la peau cireuse du bec de Canard. Les fibres nerveuses, coupées dans tous les sens, sont entremêlées de cellules tactiles en voie de différenciation. Plusieurs de ces cellules sont entourées d'une couronne de cellules satellites (450 diam.).

lequel se cicatrise le nerf jouait un rôle dans la production des cellules tactiles.

J'ai abordé ce problème à l'aide de l'expérience suivante: la branche sous-orbitaire du trijumeau innervant la peau cireuse du bec est sectionnée de façon à obtenir un moignon central d'une longueur de trois centimètres environ. Ce moignon est replié et son extrémité

libre est insérée dans le derme de la peau portant des duvets, au-dessous de l'œil. L'opération est faite sur des canetons de trois semaines et les animaux sont sacrifiés environ un an après l'intervention. Il est facile de retrouver l'extrémité du moignon central cicatrisé dans le derme cutané; la cicatrice est débitée en coupes sériées.

Les préparations microscopiques montrent le nerf encastré dans le derme. Les rameaux importants sont pris en masse dans le chorion et l'ancienne surface de section est nettement reconnaissable. Les

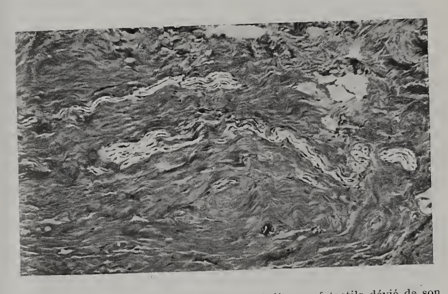


Fig. 25. — Région d'un névrome cicatriciel d'un nerf tactile dévié de son trajet normal et inséré dans la peau duveteuse. Les fibres nerveuses cheminent dans le chorion en décrivant des trajets sinueux ; les cylindraxes sont rétractés dans leurs gaines à la suite de la fixation. Aucune cellule tactile n'est visible. Comparer avec fig. 24 (450 diam.).

fibres nerveuses se détachent du tronc principal, cheminent isolément ou sont réunies en petits pinceaux dans le chorion de la peau duveteuse. Ces fibres possèdent un cylindraxe intact entouré d'une gaine de myéline. Les éléments de Schwann ont proliféré à l'extrémité du névrome; les noyaux du syncytium, peu volumineux, sont appliqués étroitement sur la gaine de myéline. Mais on n'observe nulle part d'image qui indiquerait la moindre différenciation des éléments de Schwann vers le type de la cellule tactile. Il suffit de comparer les figures 24 et 25 pour voir que, lorsque le nerf se cicatrise dans la

peau cireuse, de très nombreuses cellules se différencient en éléments tactiles; si le même nerf se cicatrise dans le chorion de la peau duveteuse, aucune cellule tactile n'est visible au voisinage de la fibre nerveuse.

J'ai excisé d'autre part des fragments de nerf tactile et je les ai greffés dans le derme de la peau duveteuse. Les fragments ainsi isolés et transplantés présentent les stades de la dégénérescence wallérienne et ne se composent plus au bout de peu de temps que de bandes parallèles du syncytium de Schwann. Celui-ci prolifère indéfiniment, mais parmi ces éléments, aucune figure de différenciation de cellule et de corpuscule tactiles n'est visible.

Il existe donc une différence de comportement des éléments schwanniens selon le territoire dans lequel la cicatrisation a lieu. Lorsque la fibre nerveuse tactile se cicatrise dans la peau cireuse qui est son territoire d'innervation normal, la névroglie périphérique qui l'accompagne donne toujours lieu à la production de cellules tactiles. Lorsque la même fibre nerveuse se cicatrise dans un territoire cutané étranger, les éléments schwanniens, tout en proliférant, ne se différencient pas en cellules tactiles. La différenciation de cellules tactiles qui est possible dans un certain territoire cutané est impossible dans un autre. Il semble donc légitime d'admettre que l'environnement des fibres nerveuses joue un rôle morphogénétique dans la différenciation des éléments terminaux spécifiques à partir du syncytium de Schwann.

Problèmes morphologiques concernant les corpuscules tactiles en général. (12)

En essayant de placer les résultats que j'ai obtenus chez le Canard dans le cadre des connaissances sur les corpuscules tactiles chez les Mammifères, je me suis rendu compte qu'au sujet de ces formations d'apparence simple se posent de nombreux problèmes non résolus, tant morphologiques que physiologiques. Les chapitres des manuels classiques ne donnent pas toujours de ces organes des descriptions conformes aux données acquises par les recherches récentes. Depuis les articles généraux publiés par Ruffini et par Lefébure vers 1910, aucun travail d'ensemble n'a paru sur les corpuscules tactiles. Aussi ai-je pensé qu'il n'était pas inutile de rédiger une revue d'ensemble sur les corpuscules tactiles (12); j'en donne ici un très court résumé:

Les méthodes neurofibrillaires ont montré entre les mains de van de Velde, de Boeke et de ses collaborateurs, que le neurite comporte un réseau terminal de neurofibrilles s'étendant entre les faces opposées des cellules tactiles, dans les corpuscules du type cellulaire (corpuscule de Grandry, corpuscule de Meissner). Selon Boeke, les ramilles extrêmes de ce réseau pénètrent dans les cellules sensorielles secondaires et s'y continuent avec un réseau protoplasmique, appelé réseau périterminal. D'après ce que j'ai observé moi-même sur les corpuscules de Grandry, les méthodes neurofibrillaires montrent avec grande netteté le réseau terminal et la structure vacuolaire des cellules tactiles, mais il est extrêmement difficile d'affirmer la continuité absolue entre ce réseau et le protoplasme des cellules tactiles.

Les cellules sensorielles secondaires ou cellules tactiles, qui ont été l'objet d'interprétation si diverses, doivent être considérées dans les corpuscules du type cellulaire comme des différenciations du syncytium de Schwann. Cette interprétation repose sur de nombreuses recherches de Heringa, de Boeke et de ses collaborateurs, et sur les miennes propres sur le corpuscule de Grandry.

En ce qui concerne les corpuscules du type lamellaire (corpuscule de Herbst du Canard, corpuscule de Pacini de l'Homme), on sait peu de chose sur la terminaison neurofibrillaire ultime. J'ai moi-même observé que le neurite ne semble pas céder de neurofibrilles à la massue centrale, mais qu'il s'épanouit en un petit réseau terminal à son extrémité. La massue centrale de ces corpuscules doit être considérée comme un dérivé schwannien; les corpuscules de Herbst du Canard sont très démonstratifs à cet égard.

Quel que soit le mode de terminaison ultime des neurofibrilles au niveau des corpuscules tactiles, il semble bien établi que les cellules qui engainent cette terminaison sont de nature schwannienne.

C. PUBLICATIONS SUR L'HISTOIRE DE LA BIOLOGIE.

Le principal intérêt de l'Histoire de la Biologie réside dans l'étude des facteurs psychologiques qui ont présidé à une découverte ou au développement d'un problème scientifique. A ce titre elle apporte des documents précieux sur la méthodologie des sciences; elle nous montre ce que nous devons à nos prédécesseurs et elle nous permet de juger plus équitablement les mérites et les errements des auteurs.

Outre les historiques détaillés que j'ai placés en tête de mes mémoires, j'ai publié une monographie sur l'Histoire des origines de la Théorie cellulaire, en recourant aux textes mêmes des anciens auteurs (25).

Mon travail s'étend de la découverte de la cellule par Hooke en 1665 jusqu'à la définition moderne de la cellule par Max Schultze en 1861. La cellule n'est au début des recherches micrographiques (17[e] siècle) qu'un élément de texture parmi d'autres qui entrent dans la constitution des corps végétaux. Au cours de la deuxième moitié du 18[e] siècle, les naturalistes n'ont guère apporté de faits nouveaux sur l'anatomie microscopique de la cellule, mais ils ont tenté divers essais pour ramener la composition des êtres vivants à un élément commun à tous les organismes. L'étude de la cellule subit entre 1800 et 1830 un puissant essor qui est dû à plusieurs ordres de recherches; la spéculation philosophique, les recherches nombreuses et précises des botanistes, les rares travaux des zoologistes convergent et apportent des éléments suffisants pour permettre l'édification de la Théorie cellulaire. La synthèse en est faite par Schwann en 1838; mais Schwann ne doit pas être considéré comme le fondateur de la Théorie cellulaire; il n'a fait que donner une synthèse claire au moment opportun. Après Schwann, les biologistes essaient de circonscrire exactement la

notion de cellule dont la définition varie grandement selon les auteurs. L'attention se porte aussi sur le contenu de la cellule. Ce que D u j a r d i n appelle sarcode chez les protistes, ce que M o h l désigne sous le nom de protoplasme chez les végétaux, ne répond nullement à notre notion actuelle du protoplasme. Ce vocable ne prend sa signification actuelle que dans la définition de la cellule donnée par M a x S c h u l t z e, et c'est à partir de ce moment que la Théorie cellulaire devient une des bases de la biologie contemporaine. C'est à cette période que s'arrête notre étude.



TABLE DES MATIÈRES